

光学活性ヒドロキサム酸配位子の開発： アリルアルコールの不斉エポキシ化反応

星野 雄二郎・山本 尚

Yujiro Hoshino and Hisashi Yamamoto

触媒的不斉合成は少量の光学活性化合物を用いて大量の不斉化合物を合成できることから有用で魅力的な反応といえる。近年、この研究分野において不斉触媒や不斉配位子の探索にコンビナトリアル手法を応用する研究が展開されている。コンビナトリアル手法は従来とは異なった反応系における配位子の検討、例えば、水系での反応開発や、これまで制御が困難とされてきた反応における新たな配位子の開発において強力な手法になると考えられる。

我々の研究室では新規光学活性ヒドロキサム酸の合成およびそれを金属の配位子に用いた反応開発の研究を展開してきている。ヒドロキサム酸は金属の滴定剤や医薬品としてよく知られている化合物で、天然には担鉄クロームの一種として知られる ferrichrome などが有名である。このヒドロキサム酸配位子の開発過程で、それまで高いエナンチオ選択性と反応性を実現することが困難とされてきたバナジウム触媒を用いる不斉エポキシ化反応においてコンビナトリアル手法を応用して優れた不斉配位子を見いだすことができた¹⁾。今回、それらに至る経緯や結果について述べさせていただく。

我々は以前、光学活性ビナフチル骨格を有するヒドロキサム酸1を合成し、それを用いたアリルアルコールの不斉エポキシ化反応の開発を行っていた^{2,3)}。この研究を通して不斉配位子に関し次のような知見を得た。(1) ヒドロキサム酸の窒素上の置換基はかさ高く、アリール基が存在するほどエナンチオ選択性に良いこと。(2) ヒドロキサム酸の分子内に弱く金属に配位できる官能基が

存在することによりバナジウムとヒドロキサム酸からなる錯体がおそらく安定化され、不斉配位子の量を減らすことができること。そして、このことにより反応速度の向上が達成されること、などである。

これらのことを念頭に置き新たな不斉ヒドロキサム酸配位子の設計を開始した。その結果浮かび上がってきたのがペプチド由来のヒドロキサム酸である。現在天然のアミノ酸を含め様々なアミノ酸が販売されており、コンビナトリアル手法を応用するには最適であると考えた。そこで、早速単純なジペプチドのヒドロキサム酸2を合成し反応を行ってみたところ、予想に反し反応性は低く選択性もほとんどみられなかった。そこでジペプチドを合成するために中間体として使用したアミノ酸由来のヒドロキサム酸3を試しに反応を行ったところ、十分な反応性とエナンチオ選択性が得られた。このヒドロキサム酸はアミノ酸と酸無水物との脱水縮合、続くカルボン酸をヒドロキサム酸へと変換する2段階で合成することができる。よって、様々なこれらのヒドロキサム酸を合成することが容易である。ただし各ステップで単離・精製する必要があり、多数のヒドロキサム酸を合成するには問題点があった。そこでそれぞれの部分を段階的に変えながらより良い不斉配位子を探索することにした(図1)。検討する反応として、アリルアルコールの不斉エポキシ化を選択し、より有用な反応開発を目指して反応条件は以前の研究から考えるときびしい条件を設定した(式1)。

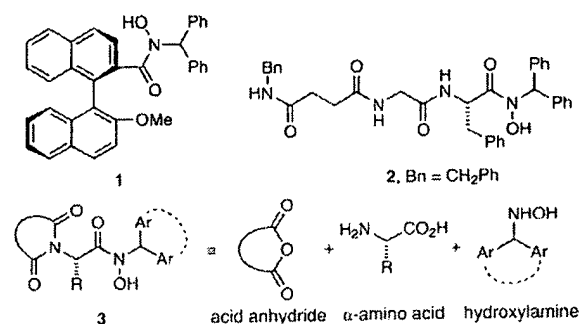
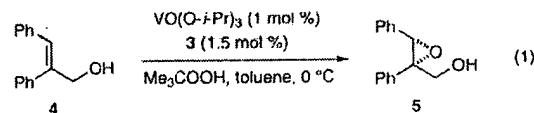


図1 光学活性ヒドロキサム酸



まず、不斉源であるアミノ酸の検討を行った(図2)。興味深いことにアミノ酸の側鎖がかさ高くなるに従いエナンチオ選択性の向上がみられ、またアリール基の存在によってもそこそこの選択性が得られることが分かった。次に、アミノ酸を *tert*-ロイシンに固定し、イミド部分の検討を行った。電子効果では電子供与基がついている方がわずかながら選択性がよく、また、イミドの環

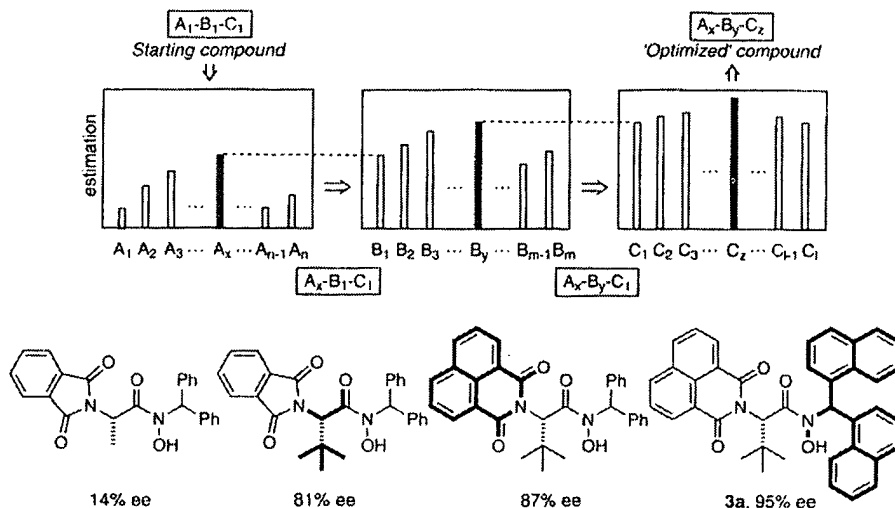
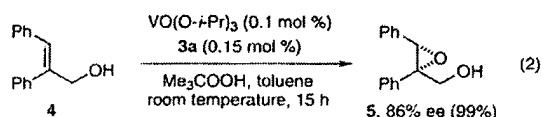


図2 探索方法の概念図と不斉エポキシ化反応で得られてきたエポキシアルコールのエナンチオマー過剰率 (ee) の代表的結果

の大きさは5員環よりも6員環の方が良い選択性を与えた。最後にヒドロキシルアミン部分のアリール基を様々変えて検討を行った。O-位に置換基があると良く、環状のものでは逆に選択性が低下した。これらの結果から最終的に高い選択性を与えるヒドロキサム酸配位子 3a を得るのに成功した。この不斉配位子を用いてアリルアルコールの不斉エポキシ化を行うと二置換のアリルアルコールでは1 mol % のバナジウム触媒で6時間以内に反応が完結し90–96% ee で目的のエポキシドが得られた。さらに、触媒量を0.1 mol % まで減量しても十分な反応性と選択性が得られることが分かった(式2)。現在これらの結果から得られてきた分子構造や骨格に着目し、ヒドロキサム酸配位子の改良を続けているところである。また、ヒドロキサム酸を配位子に持つLewis酸の合成および反応について研究を検討しているところである。



以上、コンビナトリアル手法を応用して不斉配位子の探索について述べてきた。今回はターゲットのヒドロキサム酸をパラレルに合成し単離精製する必要がある、そのためそれぞれの部分で検討する構造を制約せざるを得なかった。しかし、ターゲットの大まかな構造や、ある程度の不斉環境に及ぼす影響などを系統的に理解することができ、上手に扱えば良い結果を得ることが可能であることが分かった。将来も様々な場面でコンビナトリアル手法を利用して配位子などの探索を行っていきたいと考えている。

文 献

- 1) Y. Hoshino, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 10452 (2000)
- 2) N. Murase, Y. Hoshino, M. Oishi, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, 64, 338 (1999)
- 3) Y. Hoshino, N. Murase, M. Oishi, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 73, 1653 (2000)

(2002年2月5日受理)

PROFILE



星野雄二郎 科学技術振興事業団・研究員
工学博士
〔経歴〕1995年信州大学工学部物質工学科卒、1997年京都大学大学院工学研究科修士課程修了、2001年名古屋大学大学院工学研究科博士課程修了。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕464-8603 名古屋市千種区不老町



山本 尚 名古屋大学大学院工学研究科・教授 Ph.D.
〔経歴〕1967年京都大学工学部工業化学科卒、1971年米国ハーバード大学大学院博士課程修了、1971–72年東レ株式会社基礎研究所研究員、1972年京都大学工学部助手、1976年同大学講師、1977年Hawaii大学准教授、1980年名古屋大学工学部助教授、1983年同大学教授、現在に至る。〔専門〕有機合成化学、ルイス酸化学。〔受賞歴〕IBM科学賞(1988年)、服部報公賞(1991年)、中日文化賞(1992年)、スイス連邦工科大学プレログメダル(1993年)、日本化学会賞(1996年)、東レ科学技術賞(1997年)、ハーバード大学ティシュラー賞(1998年)、フランス化学会グランプリ(2002年)。〔連絡先〕464-8603 名古屋市千種区不老町